

一括同時処理のための液相用デバイスの開発とその応用

HiPep Laboratories, ハイペップ研究所 URL://www.hipep.jp info@hipep.jp

多種品目あるいは同一化合物を異なる試薬の組み合わせにより、同時に合成することによって、反応条件の検討や有用化合物創生におけるシステムチックな構造の最適化などを迅速に行うことができ、化学者が年間に作り出す化合物の種類は飛躍的に増加してきた。同時合成は、既に確立した化学反応を用いた条件検討や構造的ダイバーシティの迅速な作製に有用である。また、化学反応と後処理を一括同時処理することで迅速高効率な合成が可能となる。試薬や溶媒、触媒などの選択や組み合わせにより化学反応プロセスを評価し、最適化することは製造段階で大きな経済効果を導き出すのは言うまでもない。多種同時自動合成装置が各種市販されてきたが、その多くは装置自体が高価である。使いこなすまでにかかる労力、一度不具合が出ると多種のジャンクが産み出されること、メンテナンスも含めランニングコストを無視できないことなど、マイナス面も広く認識されている。上述のような観点から、我々は、新規液相デバイスを考案し、低価格で使用方法が簡便なものを製作し独自の研究に用いている。

液相合成用 24 一括同時処理デバイス

有機合成化学ではどちらかというと固相反応はマイナーである。事実、液相反応は固相反応に比べ数多くの手法が存在する。最近、24 反応の同時一括液相合成装置 SynArray-24 システムを考案した。当該システムは 24 本の 8mL チューブと数種類の部品から構成されており、リアクターの部品の組み合わせを変えるだけでさまざまな条件下で使用することが可能である。温度コントローラーと電磁加熱スターラーとの組み合わせで加熱反応ができ、また冷媒の循環もできる。一定の条件で最大 24 種類の密閉化の反応を同時に行うことができる。リアクターは使い捨ての廉価なガラスチューブ (i.d. 13 mm) であり、容量ともに、最近米国の製薬メーカーにおける創薬研究に多用されているサイズとした。専用の攪拌子は、イオン性溶媒など粘ちょう性の高い液体でも効率よく攪拌できる。また、口の狭いチューブに微量の触媒をロスなく添加するためのデバイスも作製した。

当該システムの応用として、大阪府立大学の柳教授による、改良 Sonogashira 反応[*Organic Letters*, 4, 1691, 2002]を例に、反応物や溶媒および塩基等の組み合わせによる、反応プロセス検討実験に試用した。時間と手間のかかる多くの反応を簡単に実行し、迅速にかつシステムチックに試薬の組み合わせを最適化するのに有用である (図 2)。

Simultaneous 24-Position Solution-Phase Reaction Device 液相反応一括同時処理デバイス 24 バイアル用

The Functions of SynArray-24

- Simultaneous Multiple Reaction Block
- Closed system
- Inert atmosphere
- Low temperature
 - ◉ Acetone-dry ice bath
- Reflux
- Vacuum or Purge
- Using a condenser for temperature control
- 60°C ~ ca. 200 °C
- 24 × 4 = 96



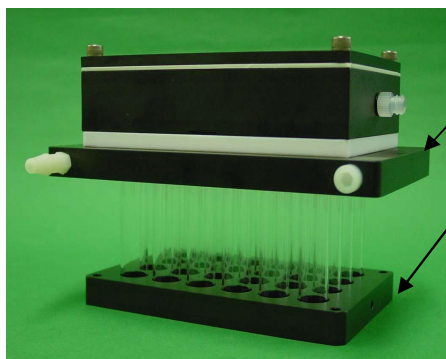
Reactor Tubes
Disposable i.d. 13 mm culture tubes
8 mL capacity
Low running cost



Flat top
¥30



Screw cap with septa
¥94



冷却

加熱



加熱
攪拌

SynArray24system

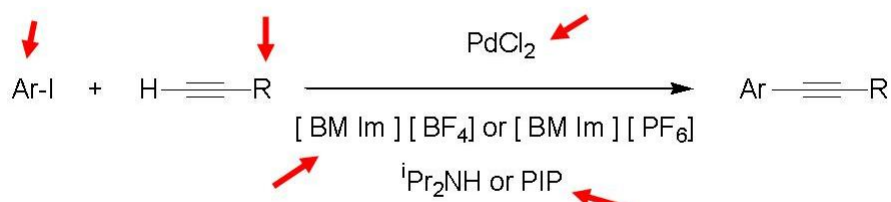
(middle: temperature controller)



Reactor Tubes: Dispo.
13 mm ϕ , 8 mL capacity
Low running cost

図 Sonogashira reaction
(arrows indicate possible
diversity) and syntheses of
acetylene derivatives by the
use of the SynArray24.

"Sonogashira-coupling" Reaction without Cu salt

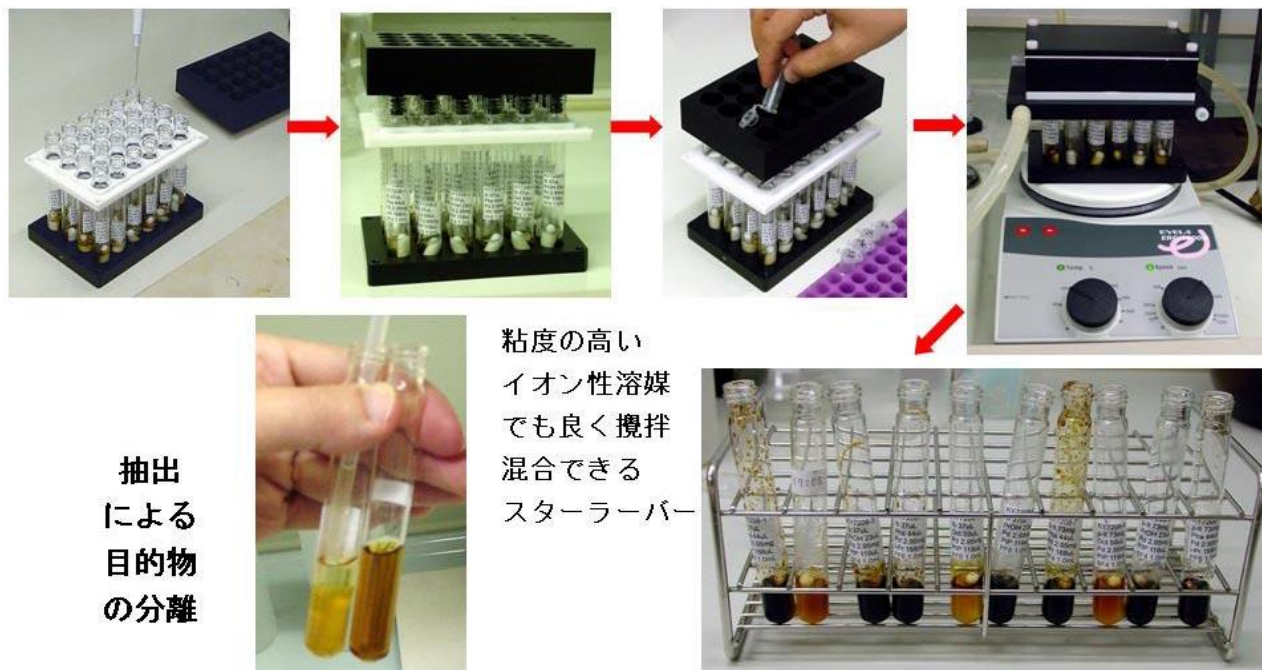


• Exploring optimal combinations in reactions

- **Reactant**
- **Solvent**
- **Base**
- **Temperature**

反応原料、溶媒、塩基等の組み合わせ
触媒の種類、反応温度、等
数多くの組み合わせを試す

- Fukuyama, T. *et al.*, *Organic Letters*, 2002, 10, 1691-1694
- Liu, S. *et al.*, *Synlett*, 2004, 10, 1814-1816



抽出
による
目的物
の分離

粘度の高い
イオン性溶媒
でも良く攪拌
混合できる
スターラーバー

Optional Devices



参考文献 High throughput evaluation of the production of substituted acetylenes by the Sonogashira reaction followed by the Mizoroki–Heck reaction in ionic liquids, in situ, using a novel array reactor. Rahman, Fukuyama, Ryu, Suzuki, Yonemura, Hughes and Nokihara, *Tetrahedron Letters* **47** (2006) 2703–2706

一括同時処理のための液相用デバイス 24バイアル用SynArray-24

閉鎖系 不活性気圧
還流 減圧
-60~200°C

SynArray-24 リアクターの構成



有機反応における触媒の選択
反応条件の検討などに最適



組立用・予備
パーツ
個々、別々に
でも販売



SynArray-24用チューブ
米国で創業に多用されている
サイズ: 13 mm φ, 8mL

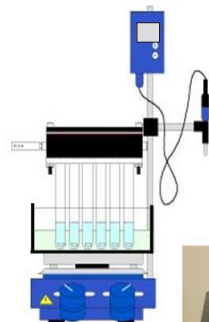


ねじ式・
キャプセ
ブタム
入り
¥90

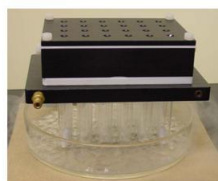
直口
¥30

使い捨て仕様
低ランニングコスト

厳密な温度での使用



リアクター全体
をオイル(水)
バスに浸して
攪拌



SynArray-24 を用いる 加熱反応と温度管理

1台のホットプレートにより多種を同時に均一温度にし、しかも厳密な反応温度管理をおこなうというのは当該デバイスの構造上不可能です。しかしながら、以下の点を着目することにより、比較的、均等な温度管理が可能となります。

IKA 製ホットプレートスターラーの場合

1. IKA 製のホットプレートスターラーは1m コードとショートセンサーを用いてのキャリブレーションが必要である。この方法にはあまり詳しく記載されていない。セットアップが不十分であると温度の測定に誤差が出る可能性があり、その程度は小さいが精確にはわからない。
2. IKA 製ホットプレートスターラーと温度コントローラーは反応混合物それ自体ではなく、ヒートブロックの温度をコントロールするような構造になっている。このためチューブ内の温度は底部の加熱と外気による冷却の両方の影響を受け、強力なドラフト内では風力によって相当量の熱が拡散される。この場合120°C程度の高温では熱のロスが10°C程度にもなりえる。コントローラーの表示と実際のチューブ内の温度のずれはチューブ内容物の量が多くなればなるほど大きくなる。
3. 当然ではあるが、外側のチューブは内側のものに比べ外気の影響を受けやすいためチューブ内の温度はプレートの全面にわたって一定ではない。高温では(120°C)、プレート外側に並んだチューブは内側に並んだチューブより約5°C低いことが観察されている。

外気の影響を減らす方法:

1. 反応を還流下で行う。チューブの配列による温度差よりも溶媒の沸点に左右されるため反応を同じ温度に保つことができる。取扱説明書にあるように、コントローラーを沸点よりも5から10°C高めに設定するとよい還流状態になる。
2. リアクターをアルミホイルで包むことで外側と内側のチューブの温度差を少なくできる。
3. オイルバスや低温のウォーターバスを使用することでリアクターの加熱の方法を変える。これによって、各反応容器でも、より均一な温度を保てる。

その他

- ① もっと大きなヒートブロックを用いると反応物の温度はコントローラーの設定温度により近くなる。しかし、この方法ではヒートブロックの熱がコンデンサーにまで達するため、還流のときによりたくさんの水を流さなければ溶媒がボイルアウトしてしまう。化学者にとっては温度の誤差よりも溶媒が飛んでしまうことのほうが深刻である。
- ② 原因はコントローラーが反応物ではなくヒートブロックの温度を制御している点であり、チューブのほとんどの部分がヒーターに接していないためにチューブ内の温度はヒートブロックよりも低くなる。コンスタントな温度を保つためにはチューブ部分をオイルバスのようなより熱伝導性の高い液体に浸けるかもしくは還流状態で使用することが望ましい。SynArray の利点はチューブが上のほうで固定されていてリアクターがさまざまな種類のバスで使えることである。
- ③ ほとんどの有機反応における誤差はそれほど大きくないため無視できる。反応溶液がヒートブロックの温度より5°C低いとしても、精度が不十分とは言えない。カイネティックの解析のような高い精度が重要である場合には別に温度計を用意して検温する必要がある。
- ④ 精度のよさを求めるなら、もっと重量のある複雑なリアクターシステムが必要となる。開発者は軽量・シンプルで安価なシステムを提供するという点で妥協しており、多くの化学者は当該デバイスが精度のある温度管理には限界があることを理解してもらえると考える。